

展示施設で飼養されていた同一家系高齢豚における肝臓癌発生事例

県北家畜保健衛生所
山田敦実、白井幸路
県央家畜保健衛生所
戸崎香織

はじめに

肝細胞癌は、肝細胞を由来とする腫瘍であり、動物腫瘍のWHO組織学的分類では上皮性の悪性腫瘍に分類されている。現在、多くの動物種で発生の報告¹⁾がされているが、豚についてはと畜場で偶発的に見つかる事例²⁾はあるものの、発生要因等についての詳細な報告はなく、高齢豚での報告はない。そこで今回、管内の展示施設にて十数年飼育されていた同一家系の豚3頭において類似した肝臓癌が発生したので、その概要を報告する。

発生概要

1 発生畜

症例は、同一施設で飼養されていたミニブタ3頭(症例1~3)で、いずれも品種は不明、性別は雌、年齢は明らかではないが十数歳であった。この3頭は親子関係にあり、症例2及び3は症例1の産子(異父)であった。

2 発生施設

管内の展示施設で、ミニブタ6頭、鶏、めん羊、山羊等をふれあい動物として展示していた(図1)。症例1及び2は同一豚房で飼養されており、症例3は他のミニブタ1頭と同じ豚舎で飼養されていた。ミニブタに関しては、来場者は柵越しにエサを与えることはできるが、豚舎内に入れるのは従業員のみであった。

ミニブタの給与飼料は、炊いた白米、豚用の配合飼料、リンゴ、パン等で、炊いた白米は1日あたりバケツ1杯分を6頭に分配していた。

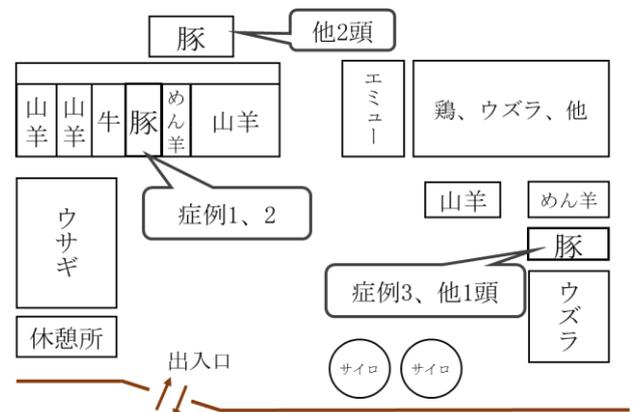


図1 展示動物配置図

3 発生状況

(1) 症例1

2019年5月1日に食欲不振を呈し、5月2日には呼吸困難、発熱及び起立不能となったため、獣医師の診療を受け、抗生物質やビタミン製剤投与した。その後、5月6日に死亡したため、家畜保健衛生所(以下、家保)にて病性鑑定を実施した。

(2) 症例2

2019年5月7日に食欲不振を呈し、6月14日に起立不能となり、獣医師の診療を受け肝機能の低下を確認し、抗生物質及び消炎剤を投与した。しかし、15日に死亡したた

め、翌 16 日、家保にて病性鑑定を実施した。

(3) 症例 3

2019 年 8 月 5 日に食欲不振を呈し、暑熱の影響と考え散水を行ったが、翌日 6 日に死亡したため、家保にて病性鑑定を実施した。

なお、症状を呈してから死亡するまでの期間は、症例 1 は約 1 週間、症例 2 は約 40 日、症例 3 は 1 日であった。

材料及び方法

ミニブタ 3 頭(症例 1~3)を病理解剖し、肉眼検査及び採材を行った。採材した主要臓器を 20% 中性緩衝ホルマリン液で固定後、定法に従い病理組織学的検査を実施した。染色方法は、ヘマトキシリン・エオジン染色 (HE 染色)、アザン染色及びエラスチカ・ワンギーソン染色 (EV 染色) を実施した。

結果

1 剖検所見

(1) 症例 1

肝臓では、内側右葉を中心に 0.5~5 cm 大の黄色~白色を呈する腫瘍が多発し、一部は癒合し大型腫瘍を形成していた (図 2)。腫瘍の



図 2 症例 1 の肝臓

断面では、厚い結合組織により分割される大小様々な結節が観察され、正常肝組織との境界は明瞭であった。肺では、全葉性に 0.5~5 cm 大の黄色腫瘍が密発し、右肺を中心に暗赤色を呈していた (図 3)。子宮では、子宮壁に 3 cm 大の腫瘍を認め、内膜には 0.5~3 cm 大の嚢胞が多発し、内腔に充満していた (図 4)。その他、皮下脂肪が発達していた。

(2) 症例 2

肝臓では、脂肪肝で脆弱であり、内側左葉には 10×20cm 大の複数の腫瘍が癒合した黄色の腫瘍がみられた (図 5)。腫瘍の断面では、薄い結合組織により分割される大小様々な結節が観察され、正常肝組織との境界は明瞭であった。子宮では、子宮壁は肥厚し、子宮内腔に暗赤色の液状物が貯留していた。その他、皮下脂肪が重度に蓄積していた。

(3) 症例 3

肝臓では、1~20cm 大の大小様々な白色~黄色を呈する腫瘍が複数の葉に散在し、肝臓中央に最大腫瘍を認めた (図 6)。腫瘍断面では、薄い結合組織により区画される大小様々な腫瘍が癒合しており、正常肝組織との境界は比較的明瞭であった。子宮では、内腔にチ

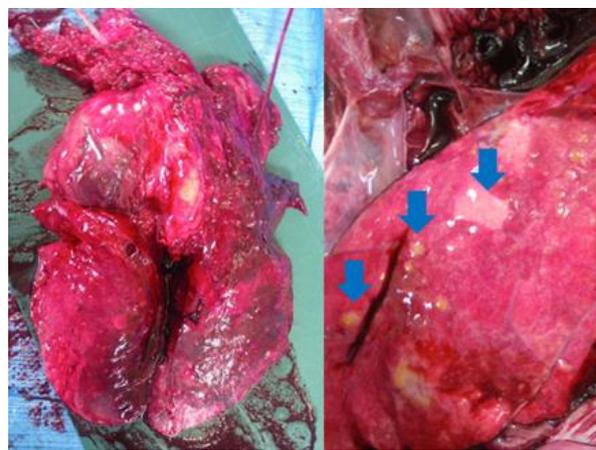


図 3 症例 1 の肺の白色結節



図 4 症例 1 の子宮内膜の多発性嚢胞



図 6 症例 3 の肝臓



図 5 症例 2 の肝臓



図 7 症例 3 の子宮内のチョコレート様内容物

ョコレート様の液状内容物が貯留し、子宮壁には硬結感を有する直径 3 cm の白色結節が散在しており、一部は内腔を狭窄していた (図 7)。その他、皮下脂肪が蓄積していた。

2 病理組織学的検査

(1) 症例 1

肝臓では、腫瘍は高度に増生した結合組織により胞巣状に区画され、周囲肝組織との境界は比較的明瞭であった。正常肝組織は腫瘍により圧迫され、肝細胞は扁平化し、重度の出血が認められた (図 8A)。腫瘍細胞は索状～充実性に増殖し、類洞様構造が認められた。

腫瘍細胞は肝細胞に類似し、大小様々で多形性を示し、核分裂像はごくまれであった (図 8B)。腫瘍周囲の結合組織はアザン染色で濃青染色し膠原線維の増生が認められた (図 9)。

肺では、多数の血管内に肝細胞に類似した腫瘍細胞が閉塞していた (図 10A)。EV 染色を実施したところ、血管壁には黒染する弾性板や豊富な弾性線維が認められ、腫瘍細胞が動脈内に浸潤し、多発性の転移性腫瘍を形成していることが確認された (図 10B)。

子宮では、軽度の化膿性子宮内膜炎がみられ、粘膜固有層には好中球等の炎症細胞が浸潤し、子宮腺の内腔には好中球や細胞退廃物

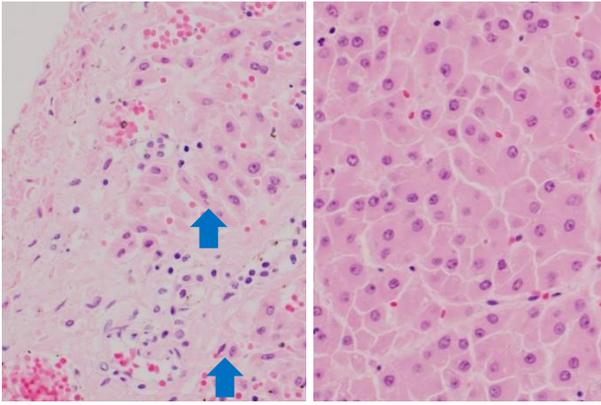


図 8 症例 1 の肝臓 (HE 染色×400)

A : 非腫瘍部

B : 肝臓腫瘍部

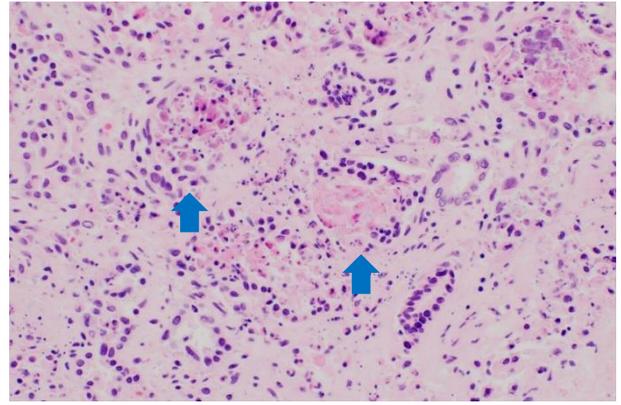


図 11 症例 1 の子宮の粘膜固有層への炎症細胞浸潤及び子宮腺内への細胞退廃物の充満 (HE 染色×400)

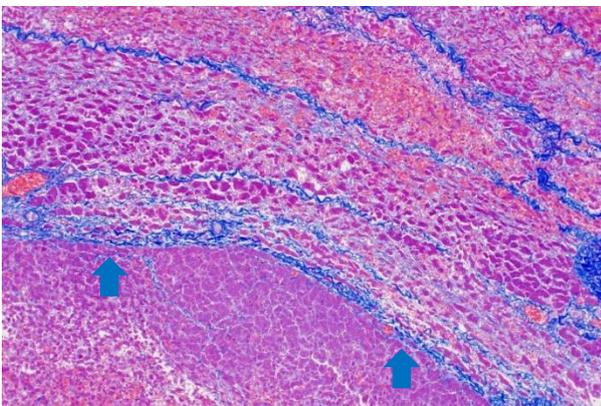


図 9 症例 1 の肝臓腫瘍周囲に増生する
膠原線維 (アザン染色×100)

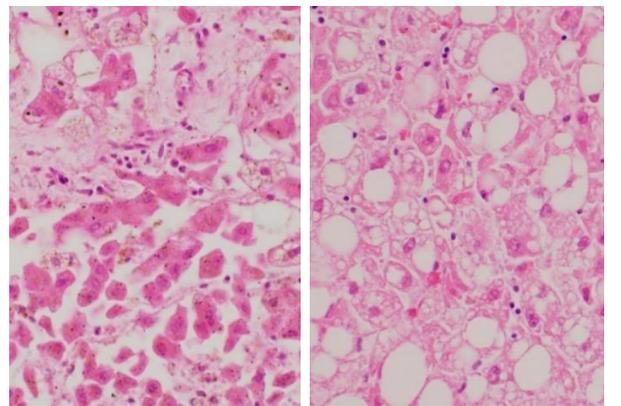


図 12 症例 2 の肝臓 (HE 染色×400)

A : 非腫瘍部

B : 肝臓腫瘍部

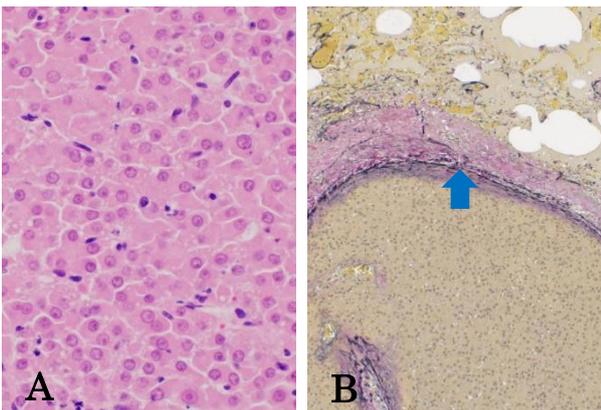


図 10 症例 1 の肺

A : 血管内に塞栓する腫瘍細胞
(HE 染色×400)

B : 腫瘍細胞が塞栓した肺の血管
(EV 染色×100)

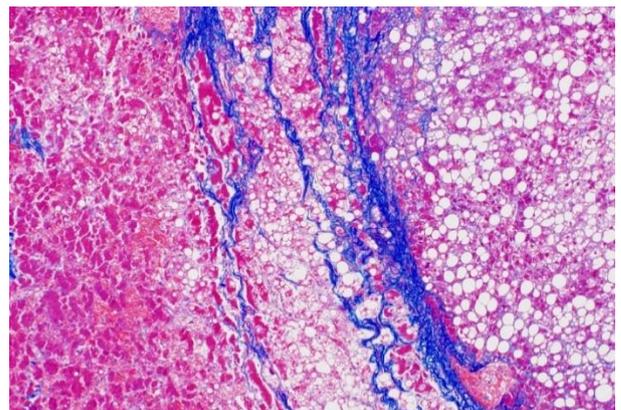


図 13 症例 2 の肝臓腫瘍周囲に増生する
膠原線維 (アザン染色×100)

が充満していた (図 11)。また、多発性の囊胞形成が認められた。

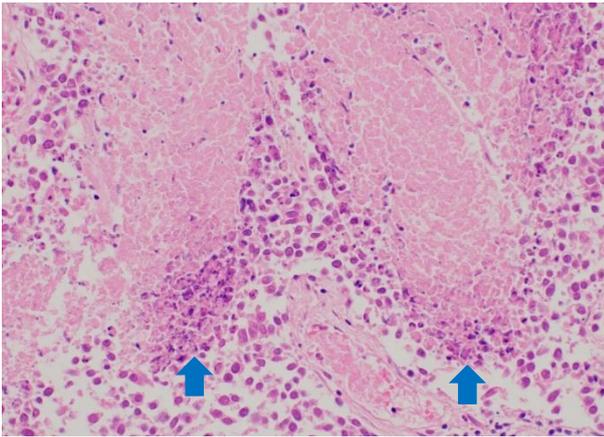


図 14 症例 2 の子宮 (HE 染色×400)

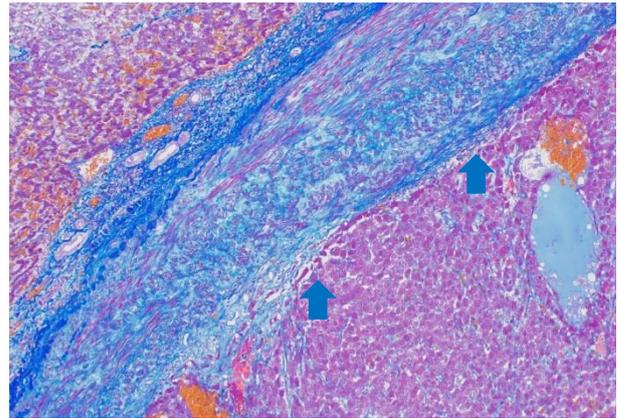


図 16 症例 3 の肝臓腫瘍周囲に増生する
膠原繊維 (アザン染色×100)

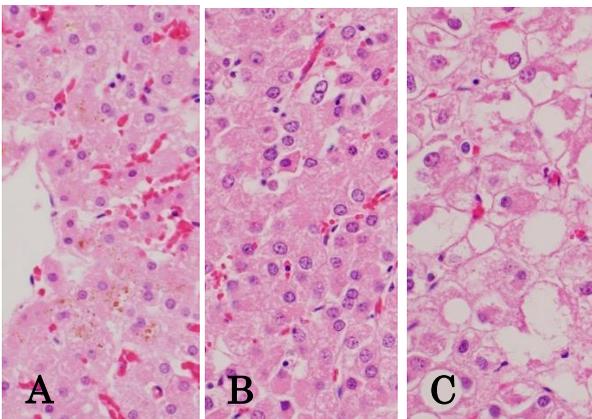


図 15 症例 3 の肝臓 (HE 染色×400)

- A : 非腫瘍部
- B : 腫瘍部、肝細胞様腫瘍細胞の増殖
- C : 腫瘍部、脂肪変性及び大滴性脂肪沈着

(2) 症例 2

肝臓では、正常肝組織及び腫瘍部のいずれにおいても重度の脂肪変性及び大滴性脂肪沈着が認められた (図 12A 及び B)。腫瘍は結合組織により胞巣状に区画され、周囲との境界は比較的明瞭であったが、一部で境界不明瞭な部位や、結合組織間に肝細胞を巻き込む像も認めた。腫瘍部では索状配列及び小葉構造は消失し、肝細胞に類似し細胞質内に豊

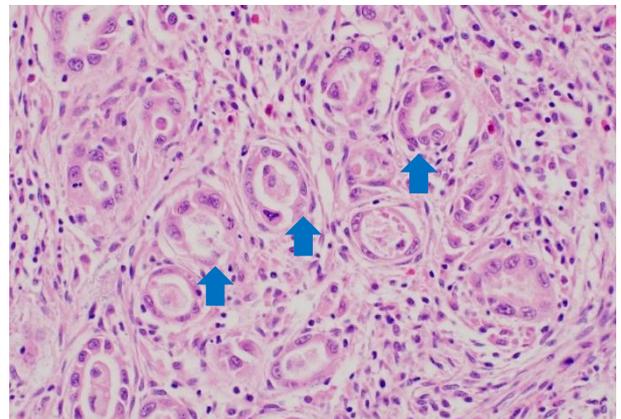


図 17 症例 3 の子宮 (HE 染色×400)

富な脂肪を含む腫瘍細胞で構成されていた (図 12B)。腫瘍細胞の異型性は低く、核分裂像は認められなかった。腫瘍周囲の結合組織はアザン染色で濃青染色、膠原線維の増生が認められた (図 13)。子宮では、化膿性子宮内膜炎が認められ、粘膜固有層には好中球等の炎症細胞が浸潤していた (図 14)。その他腎臓で間質の線維化、尿細管の萎縮及び消失を重度に認め、硬化腎の組織像を呈していた。

(3) 症例 3

肝臓では、腫瘍は高度に増生した結合組織により胞巣状に区画され、周囲との境界は比較的明瞭であったが、一部で境界不明瞭な部

位や、結合組織間に肝細胞を巻き込む像も認められた。腫瘍細胞は充実性に増殖し、類洞様構造を認めた。腫瘍細胞は正常肝細胞に類似し、大小様々で多形性を示したが、核異型や分裂像は認められなかった(図 15B)。また散在性またはびまん性に重度の脂肪変性及び大滴性脂肪沈着が認められる部位もあった(図 15C)。腫瘍辺縁の正常肝組織では、腫瘍に圧迫されて肝細胞は扁平化し、重度うっ血、類洞拡張及び赤血球の充満が認められた(図 15A)。腫瘍周囲の結合組織はアザン染色で濃青染色、膠原線維の高度増生が認められた(図 16)。子宮では、筋層に紡錘形細胞と腺組織の腫瘍性増殖を多数認めた。紡錘形細胞は均一で、腺組織を巻き込みながら複雑に配列し、好中球等の炎症細胞浸潤をともなっていた(図 17)。

まとめ

病性鑑定の結果、3頭に共通して肝臓と子宮に病変が観察された。

肝臓では、複数葉に腫瘍が形成され、剖面は黄色～白色を呈し、結合組織で区画される大小様々な腫瘍が癒合していた。周囲肝組織との境界は比較的明瞭であった。肝臓の他、症例1では、肺の動脈内に肝臓と同様の腫瘍細胞が塞栓する像が認められ、剖検所見で肝臓に最大腫瘍を認めたことから、肝臓原発の腫瘍が転移したものと推測された。症例2及び3では、転移性病変は認められなかった。腫瘍細胞の形態は、全症例において肝細胞に類似しており、異型性は低く、分裂像はほとんど認められなかった。このことから、3症例ともに高分化型の肝細胞癌であると考えられた。

子宮では、症例1及び2で化膿性子宮内膜

炎、症例3で腫瘍形成が認められたが、肝細胞癌との関連は認められなかった。

考察

今回、同一家系の高齢ミニブタ3頭に肝細胞癌が発生する事例に遭遇した。人では、癌の発生には遺伝的要因や環境要因との関連があるとの報告³⁾が多数あることから、豚の肝臓癌発生においても、人と同様に遺伝的要因や飼養環境が影響する可能性があると考えられた。人の肝細胞癌の発生要因として、アルコール性/非アルコール性脂肪肝・脂肪性肝炎やウイルス性肝炎が高リスクとされている。症例2では、人の非アルコール性脂肪性肝炎や脂肪性肝炎様肝細胞癌と組織形態⁴⁾が類似しており、脂肪性肝炎から肝細胞癌への移行像であると推測された。肝臓に発生する悪性腫瘍の多くは肝細胞癌であり、動物では高分化型が多数⁵⁾を占め、本症例も高分化型の肝細胞癌であった。

肝臓腫瘍の類症鑑別として、悪性腫瘍の胆管癌や肝細胞胆管癌、良性腫瘍の肝細胞腺腫や血管腫、腫瘍様病変の過誤腫などが挙げられる。本症例は、剖検所見及び組織形態から悪性腫瘍であり、腫瘍細胞の形態から肝細胞癌と判断した。また、全症例に共通して子宮に病変が認められたが、肝臓癌との関係性は明らかにすることはできなかった。現在、高齢ミニブタにおける肝臓癌の報告がないため、今後症例が蓄積され、発症原因が解明されることを期待したい。

参考文献

- 1) 矢吹淳ら：外科治療を行った腫瘍型肝細胞癌の犬28症例の臨床検査所見と治療成績，動物臨床医学 18 巻 4 号，93-100

(2009)

- 2) 對馬真由歌：豚の肝臓腫瘍，日獣会誌 70，
175-177(2017)
- 3) 野水整：家族性腫瘍の臨床的研究，日本
臨床外科学会雑誌 78(7)， 1441-1450
(2017)
- 4) 柴原純二：脂肪性肝炎様肝細胞癌，病理と
臨床，Vol. 32， No. 12， 1359-1362(2014)
- 5) 林俊春ら：獣医病理学各論， 237-
238(2010)